

---

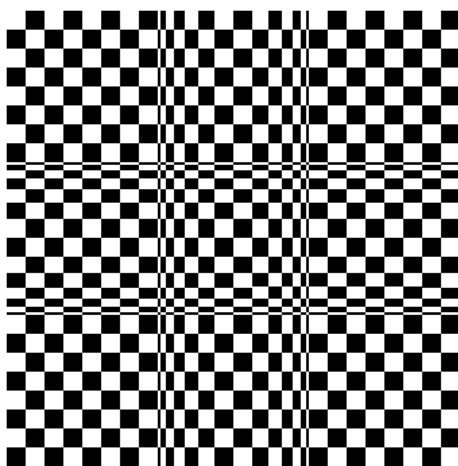
---

# Carrera de Post-Grado de Especialización en Clínica Médica

---

---

## Trabajo final



*Autora: Dra. Marianela García Laplaca*

*Tutor: Dr. Sebastián Ferretti (médico staff del Servicio de  
Gastroenterología y Hepatología del Hospital Provincial del Centenario)*

---

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario

**2009**

# Morbi-mortalidad de la hepatitis alcohólica. Experiencia en un centro de referencia.

## **INTRODUCCIÓN**

La hepatitis alcohólica (HA) es una entidad clínica con una elevada mortalidad dependiendo de la gravedad al momento del diagnóstico. Los casos severos presentan una mortalidad a corto plazo cercana al 50%. Las principales causas de muerte son la progresión a insuficiencia hepática (IH), las infecciones y la hemorragia digestiva alta (HDA). Se ha demostrado que el principal factor pronóstico es la persistencia en la ingesta etílica. Sin embargo, otros factores como la presencia de cirrosis, la hepatitis crónica C y el sexo femenino también se asocian a peor evolución. El índice de Maddrey o función discriminante (FD) es el criterio más aceptado a nivel mundial para evaluar severidad. Es fundamental la estratificación de los pacientes según el riesgo inicial debido a que las formas leves suelen recuperarse solamente con medidas de soporte mientras que los cuadros severos se beneficiarían de alguna terapéutica específica. Durante los últimos años, se han probado diversos tratamientos, aunque con resultados muy variables y a veces, confusos. Aunque los corticoides han sido ampliamente estudiados y aplicados en esta entidad su eficacia continúa siendo tema de debate y muchos hepatólogos dudan de su beneficio.

En nuestro país existen pocos trabajos que hayan estudiado las características epidemiológicas y pronósticas de la HA.

## **OBJETIVOS**

Analizar las características epidemiológicas, clínicas, humorales y pronóstico de pacientes etilistas admitidos por una enfermedad hepática aguda y con un cuadro compatible con una HA.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

El diseño del estudio es observacional y descriptivo con análisis retrospectivo de datos recolectados en forma prospectiva. Durante el período de estudio comprendido entre el 1° de junio de 2005 y el 31 de mayo de 2008 se diagnosticaron 64 casos de HA en 61 pacientes etilistas de jerarquía admitidos por una enfermedad hepática aguda en los servicios de Clínica Médica, Gastroenterología y Hepatología y Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario. Al momento del diagnóstico de la HA se completó una ficha con características clínico-humorales. También se revisaron las historias clínicas del archivo central del nosocomio y del sistema informático de historias clínicas del servicio de Gastroenterología y Hepatología. Se analizaron los datos de toda la estadía hospitalaria de cada uno de los pacientes y las consultas o internaciones posteriores al alta dentro de los 3 años del período de estudio. En el caso de aquellos pacientes que no concurrieron a ninguna consulta o no tuvieron un seguimiento continuo después de la internación, a los 3 meses de finalizado el período de estudio se intentó establecer contacto telefónico con los

mismos o la familia. De esta forma se calculó mortalidad a corto plazo (<90 días), largo plazo (>90 días) y sobrevida.

#### Criterios de inclusión:

- Consumo crónico ( $\geq 1$  año), regular ( $\geq 3$  días/semana) e importante ( $\geq 80$  grs/día en los hombres y  $\geq 40$  grs/día en las mujeres) de alcohol
- Datos de laboratorio: aumento de transaminasas con relación aspartato-aminotransferasa (ASAT)/ alanino-aminotransferasa (ALAT)  $> 1.5$  y ASAT  $< 800$  UI/L
- Uno o más de los siguientes criterios: ictericia, hepatomegalia dolorosa o indolora, fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , encefalopatía hepática, leucocitosis (glóbulos blancos  $\geq 10000/\text{mm}^3$ )

#### Criterios de exclusión:

Pacientes con cuadro clínico y/o humoral compatible con causas alternativas de injuria hepática aguda (hepatitis isquémica, hepatitis viral, toxicidad por fármacos, hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, etc.)

Se registraron las siguientes variables de cada uno de los pacientes: edad, sexo, fecha de admisión según estación del año, motivo de consulta (hepatitis aguda, síndrome ascítico-edematoso [SAE], HDA, infección, otras causas), consumo diario de alcohol, antecedente de HA previa, presencia de encefalopatía hepática, cirrosis y/o ascitis.

Además se analizaron variables bioquímicas presentes al momento del ingreso: hematocrito (Hcto), glóbulos blancos, plaquetas, ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, FAL, albuminemia, tiempo de protrombina (TP), tasa de protrombina, bilirrubina sérica total y directa, creatinina sérica, uremia, natremia. Se registraron resultados de serología viral (HBsAg, anti-HCV, anti-HIV).

Se calculó el índice de Maddrey según la siguiente fórmula: [TP del paciente (segundos) – TP control (segundos)]  $\times 4.6$  + bilirrubinemia total (mg/dL). Se definieron como HA severas aquellos cuadros con un índice de Maddrey  $\geq 32$  o la presencia de encefalopatía.

Se realizó una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) para evaluar signos de hipertensión portal (várices esofágicas y/o gástricas, gastropatía hipertensiva). En los casos posibles, se realizó una biopsia hepática percutánea.

Se describieron las complicaciones asociadas presentes al momento del ingreso: infecciones, insuficiencia renal (IR) definida por una creatininemia  $> 1.2$  mg/dL, hepatocarcinoma (HCC). Se evaluó la bilirrubinemia total después del 4° día de internación (entre el 4° y 10° día). Se analizaron los tratamientos implementados, las complicaciones aparecidas durante la internación (infecciones, HDA, IR), mortalidad intra/extrahospitalaria y causas de muerte.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar ( $\pm$  DE) o como mediana y rango. Para la comparación de variables cuantitativas se aplicó el test de *t* de Student. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Para las comparaciones de las mismas se utilizó el test de Fisher. El umbral de significación estadística fue de  $p < 0.05$ . Los cálculos fueron realizados con el programa Graph Pad Instat.

## RESULTADOS

### *Características de los pacientes*

Durante el período de estudio se diagnosticaron 64 casos de HA en 61 pacientes (3 pacientes presentaron más de una internación con HA). En la **Tabla 1** se resumen las características basales (edad, datos humorales) de los pacientes. La edad promedio de los pacientes fue  $49 \pm 9$  años (rango: 30 a 72 años), 44/61 (72%) de sexo masculino y 17/61 (28%) de sexo femenino. La edad promedio de los hombres fue  $48.8 \pm 10$  años y la de las mujeres,  $49.3 \pm 6$  años.

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes (n=61) en los 64 episodios de HA

	<i>Media</i>	<i>Mediana (rango)</i>
Edad (años)	$49 \pm 9$	48 (30-72)
Hematocrito (%)	$30.6 \pm 6.6$	32 (16-41)
Glóbulos blancos ( $\text{mm}^3$ )	$10928 \pm 6043$	9100 (3500-31100)
Plaquetas ( $\text{mm}^3$ )	$128438 \pm 7579$	110000 (21000-384000)
ASAT (UI/L)	$157 \pm 109$	132 (40-775)
ALAT (UI/L)	$65 \pm 50$	52 (13-248)
FAL (UI/L)	$452 \pm 220$	401 (183-1329)
GGT (UI/L)	$479 \pm 576$	290 (17-3088)
Bilirrubinemia total (mg/dL)	$10.6 \pm 10$	6.8 (1.1-50)
TP (segundos)	$21.8 \pm 5$	21.4 (12.9-34.3)
Tasa de protrombina (%)	$44 \pm 17$	39 (14-100)
Albuminemia (grs/dL)	$2.6 \pm 0.6$	2.6 (1.3-4.2)
Creatininemia (mg/dL)	$0.9 \pm 0.6$	0.7 (0.11-3.1)
Uremia (mg/dL)	$38 \pm 34$	28 (8-190)
Natremia (mEq/L)	$132.9 \pm 5.5$	134 (117-141)
Indice de Maddrey	$54.7 \pm 27$	50 (5-121)

Según la estación del año, 23 casos fueron diagnosticados en otoño (36%), 18 en verano (28%), 14 en primavera (22%) y 9 en invierno (14%).

El principal motivo de consulta fue una hepatitis aguda icterica (n=33) (51.5%), en 16 casos con un SAE asociado. Catorce pacientes (22%) se internaron por HDA variceal, 8 pacientes (12.5%) por SAE, 5 pacientes (7.8%) por sangrado de origen no-variceal (úlceras gastroduodenales, epistaxis, gingivorragias, equimosis cutánea post-traumática) y 4 pacientes (6.2%) por infección respiratoria.

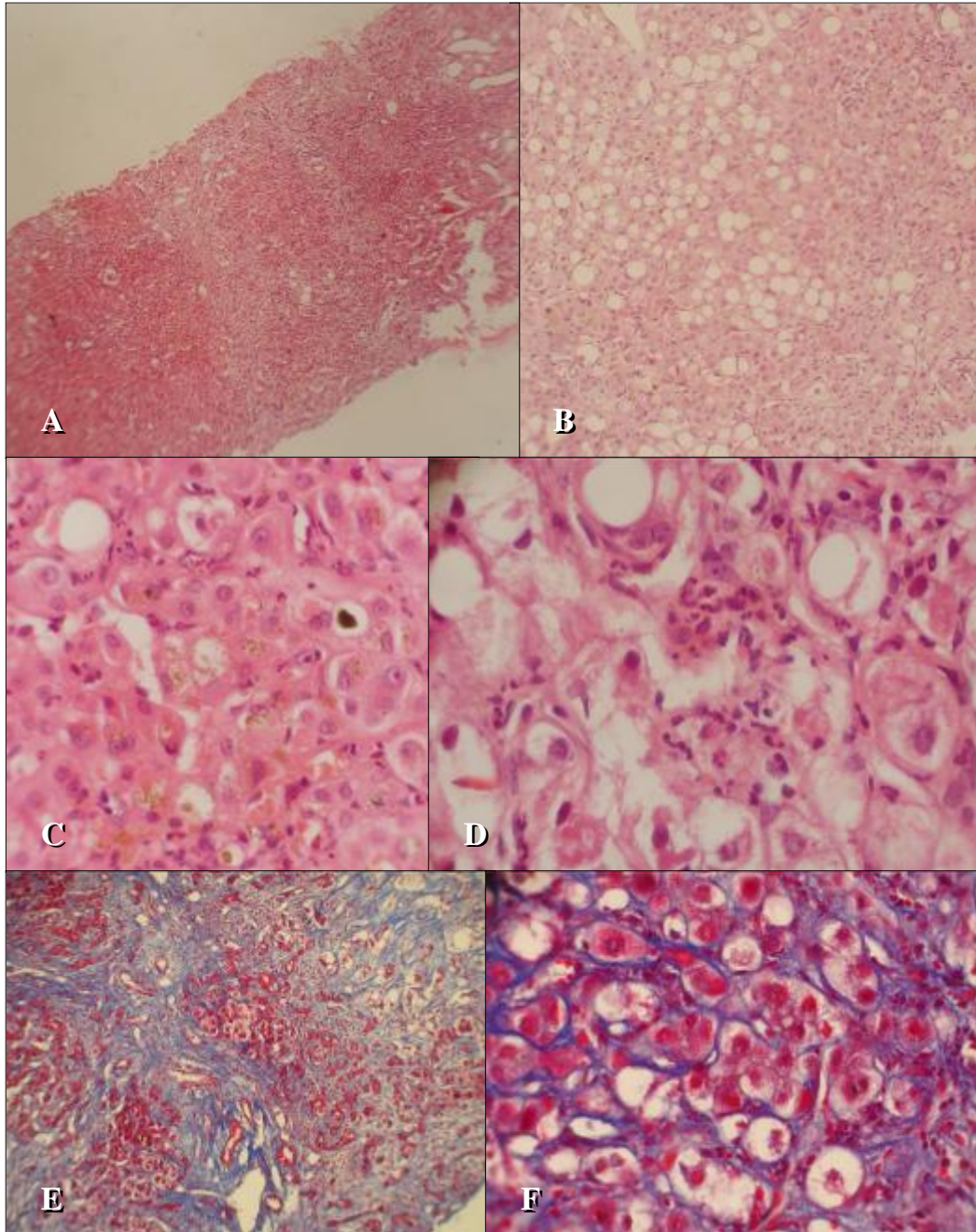
El consumo promedio de alcohol fue  $192 \pm 118$  grs/día (hombres:  $196 \pm 85$  grs/día, mujeres:  $180 \pm 187$  grs/día).

Doce pacientes (19.7%) tenían antecedentes de una HA previa al período de estudio.

En 43/61 pacientes (70.5%) se diagnosticó una hepatopatía crónica en estadio cirrótico por hallazgos clínico-humorales e imagenológicos. En 27/64 casos (42.2%) se evidenciaron signos de encefalopatía hepática grado I-II y en 39/64 casos (61%) se comprobó la presencia de ascitis por examen físico y/o ecografía.

Cuatro pacientes tenían anti-HCV positivo con PCR negativa y un paciente tenía HBsAg positivo. La serología viral fue negativa en 42 pacientes mientras que en 15 pacientes no fue solicitada.

El índice de Maddrey fue  $\geq 32$  en 51 casos (79.6%) y  $< 32$  en 13 casos (20.3%). Según el score de Child-Pugh, 50 pacientes eran clase C y 11 pacientes eran clase B. Solamente en 3 pacientes se pudo realizar una biopsia hepática percutánea que confirmó el diagnóstico de una HA asociada a cirrosis en 2 casos. En 2 pacientes el procedimiento se realizó “in vivo” mientras que otra de las biopsias fue realizada “post-mortem”.



**Fig.1.** Biopsia hepática percutánea de mujer de 50 años con HA. (A) A menor aumento se observa colestasis (H&E, magnificación x10). (B) Esteatosis mixta, a predominio macrovacuolar (H&E, magnificación x40). (C) Focos de colestasis hepatocelular y tapones biliares, balonización e inflamación aguda (H&E, magnificación x60). (D) A mayor aumento, se observan hepatocitos balonizados con hialina de Mallory, algunas vacuolas de grasa, infiltrado polimorfonuclear rodeando hepatocitos en vías de degeneración (H&E, magnificación x60). (E) Intensa fibrosis en puente (tinción tricrómica de Masson, magnificación x40). (F) Fibrosis pericelular (tinción tricrómica de Masson, magnificación x60).

### ***Complicaciones presentes al momento de la internación***

Al ingreso, se diagnosticó o sospechó una infección en 26/64 casos (40,6%):

- peritonitis bacteriana espontánea (PBE): n=8 (31%)
- infección urinaria (IU): n=6 (23%) (4 con urocultivo positivo para *Escherichia coli*, una con urocultivo y hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus MS*, una con urocultivo positivo para cocos Gram +)
- neumonía extrahospitalaria: n=5 (19.2%) (una con bacteriemia a neumococo, una con empiema)
- translocación bacteriana: n=2 (7.7%)
- úlceras rectales infecciosas: n=2 (7.7%) (cultivo positivo para *Escherichia coli*, *Klebsiella*)
- bacteriemia a neumococo: n=1 (3.8%)
- bacteriemia a coco Gram (+): n=1 (3.8%)
- úlceras infectadas en miembros inferiores: n=1 (3.8%)

El 26.5% de los pacientes (17/64) presentaron de inicio insuficiencia renal. En 5 casos fue transitoria con normalización de la creatininemia durante la internación, en 5 casos persistente (creatininemia estable durante toda la estadía hospitalaria) y en 7 casos progresiva (aumento gradual de la creatininemia durante la internación).

En un paciente se confirmó el diagnóstico de un HCC por hallazgos tomográficos y alfa-fetoproteína (AFP) elevada.

### ***Complicaciones intrahospitalarias***

Durante la internación se diagnosticaron 8 casos (12,5%) de infecciones nosocomiales: neumonía intrahospitalaria (n=3); PBE (n=2); IU a *Staphylococcus epidermidis* (n=1); celulitis en miembro inferior derecho (n=1); fiebre sin foco (n=1).

Ocho pacientes (12.5%) presentaron HDA cuyas etiologías fueron: 6 hemorragias de origen variceal (3 constituyeron resangrados), una úlcera péptica sangrante y una gastroduodenitis erosiva.

### ***Tratamientos***

Sólo en 9/51 casos de HA severa (17.6%) se indicaron corticoides (prednisona 40 mg/día durante 4 semanas) e incluso, en 2 pacientes se suspendieron tempranamente. En un caso a los 4 días por complicarse con una celulitis y en otro caso a los 14 días por no evidenciarse descenso de la bilirrubina.

A pesar del tratamiento con esteroides, 3 pacientes fallecieron por IH progresiva y un paciente por sepsis severa asociada a celulitis.

Según supervivencia, se dividió a los pacientes tratados con corticoides en 2 grupos (vivos y fallecidos) y se compararon las características clínico-humorales y complicaciones detectadas en cada uno. Ver **Tabla 2**. No se encontraron diferencias significativas en lo que respecta al sexo (p=0.52), presencia de cirrosis (p=0.44), encefalopatía hepática (p=0.44), ascitis (p=0.44), hepatomegalia (p=0.16) ni infecciones (p=1). En cambio, los pacientes fallecidos tenían mayor edad (60.2±8.3 vs. 43.6±5.3, p=0,008), niveles de bilirrubinemia y uremia más elevados (27.9±10.1 vs. 10.1±5.8, p=0.01 y 44.7±19.6 vs. 17.2±3.1, p=0.01, respectivamente) y permanecieron más días internados (24±2.9 vs. 18.2±3.6, p=0.035).

**Tabla 2.** Comparación entre los pacientes tratados con corticoides

	<i>Vivos (n=5)</i>	<i>Fallecidos (n=4)</i>	<i>p</i>
<b>Edad (años)</b>	43.6±5.3	60.2±8.3	<b>0.008</b>
<b>Hematocrito (%)</b>	28.4±9.1	36.5±5.1	0.16
<b>Glóbulos blancos (mm<sup>3</sup>)</b>	14628±6893.1	10462.5±2466.5	0.29
<b>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)</b>	169600±59935.8	112000±26745.7	0.12
<b>ASAT (UI/L)</b>	175.4±71.6	169.2±88.2	0.91
<b>ALAT (UI/L)</b>	57.8±31.4	97.2±100.6	0.43
<b>FAL (UI/L)</b>	568.2±571.1	532.7±476.4	0.92
<b>GGT (UI/L)</b>	534.2±192	370.5±79.8	0.16
<b>Bilirrubinemia total (mg/dL)</b>	10.1±5.8	27.9±10.1	<b>0.01</b>
<b>TP (seg)</b>	24.3±5.9	21.7±5.6	0.53
<b>Tasa de protrombina (%)</b>	35.4±13.6	43.5±16.3	0.44
<b>Albuminemia (mg/dL)</b>	2.5±0.2	2.5±0.6	0.88
<b>Creatininemia (mg/dL)</b>	0.6±3.4	0.9±0.6	0.37
<b>Uremia (mg/dL)</b>	17.2±3.1	44.7±19.6	<b>0.01</b>
<b>Natremia (mEq/L)</b>	135.6±3.2	130.7±6.2	0.17
<b>Índice de Maddrey</b>	66.2±32.7	72±24.3	0.77
<b>Días de internación</b>	18.2±3.6	24±2.9	<b>0.035</b>

A pesar de tener un índice de Maddrey  $\geq 32$ , 42 pacientes no recibieron corticoides por distintos motivos: infección (n=16), HDA (n=10), infección y HDA (n=6), índice de Maddrey poco significativo o descenso espontáneo de la bilirrubina (n=4), desconocido (n=5), alta voluntaria (n=1). Tampoco fueron seleccionados para tratamiento esteroide otros 2 pacientes que tenían índice de Maddrey  $< 32$  y encefalopatía hepática.

No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad intrahospitalaria ni a corto plazo entre los pacientes tratados con corticoides y los no tratados que tenían indicación de tratamiento (p=1 y p=0.43, respectivamente).

### *Evolución durante la internación*

De los 61 pacientes internados con HA, 13 pacientes fallecieron durante la estadía hospitalaria (mortalidad intrahospitalaria 21.3%). Las causas de las muertes fueron: IH (n=5), sepsis (n=3), HDA variceal (n=3), falla multiorgánica (n=1), IH-HDA (n=1). Todos los pacientes fallecidos, excepto uno, tenían un índice de Maddrey  $\geq 32$ . El único paciente fallecido con un índice de Maddrey  $< 32$  murió debido a un cuadro de sepsis severa.

Se compararon las características clínico-humorales y complicaciones de los pacientes dados de alta (grupo 1) y aquellos fallecidos durante la internación (grupo 2). En la **Tabla 3** se resumen algunos datos clínicos y de laboratorio. Los pacientes fallecidos tenían mayor edad (p=0.016) y niveles de ASAT, ALAT, bilirrubina e índice de Maddrey más elevados que los que sobrevivieron (p=0.022, p=0.0034, p=0.0032 y p=0.0046, respectivamente). Además tuvieron una internación en UTI más prolongada (p=0.0005). Aunque el TP era algo superior y la tasa de protrombina algo menor en el

grupo 2 esta diferencia no alcanzó significancia estadística. Tampoco se demostró una mortalidad diferente entre hombres y mujeres ( $p=0.067$ ).

Al analizar el motivo de consulta se observó que la presencia de HDA variceal al ingreso no fue estadísticamente diferente entre ambos grupos (17.6% vs. 38.4%,  $p=0.08$ ).

La incidencia de infecciones (al ingreso y durante la internación) también fue similar entre los pacientes vivos y fallecidos (50.9% vs. 53.8%,  $p=0.23$ ). El 61.5% de los pacientes fallecidos y 17.6% de los que sobrevivieron tenían IR al ingreso siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ( $p=0.0028$ ). Los pacientes fallecidos tuvieron IR persistente ( $n=2$ ) y en la mayoría de los casos, progresiva ( $n=6$ ). En cambio, en los pacientes vivos predominó la IR transitoria ( $n=5$ ) sobre la forma persistente ( $n=3$ ) y progresiva ( $n=1$ ). Los pacientes fallecidos también presentaron mayor incidencia de HDA durante la internación con respecto a los que sobrevivieron (30.7% vs. 7.8%,  $p=0.04$ ).

**Tabla 3.** Comparación entre pacientes dados de alta y fallecidos durante la internación

	<i>Vivos (n=51)</i>	<i>Fallecidos (n=13)</i>	<i>p</i>
<b>Edad (años)</b>	47.6±8.3	54.1±9	<b>0.016</b>
<b>Glóbulos blancos (mm<sup>3</sup>)</b>	10651±6002	12011±6327	0.47
<b>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)</b>	132882±82759	111000±34754	0.36
<b>ASAT (UI/L)</b>	142±70	219±193	<b>0.022</b>
<b>ALAT (UI/L)</b>	56±37	100±76	<b>0.0034</b>
<b>FAL (UI/L)</b>	460±225	422±206	0.60
<b>GGT (UI/L)</b>	534±615	266±326	0.14
<b>Bilirrubinemia total (mg/dL)</b>	8.8±8	17.8±13.7	<b>0.0032</b>
<b>TP (seg)</b>	21.2±5	24.2± 4.7	0.060
<b>Tasa de protrombina (%)</b>	45±17	36±13	0.095
<b>Albuminemia (mg/dL)</b>	3±0.6	2.4±0.6	0.14
<b>Creatininemia (mg/dL)</b>	0.8±0.5	1.5±1	<b>0.0006</b>
<b>Uremia (mg/dL)</b>	28±19	77±49	<b>0.0001</b>
<b>Índice de Maddrey</b>	50±25	73±26	<b>0.0046</b>
<b>Días de internación</b>	14.1±10	11± 8.4	0.28
<b>Días de internación en UTI</b>	1.1±2.1	4.1±4.3	<b>0.0005</b>

En 53 pacientes se pudo evaluar la bilirrubina sérica total después del 4° día de internación. El descenso de la bilirrubina  $\geq 20\%$  entre el 4° y 10° día también fue un factor asociado a menor mortalidad. En el 54% de los pacientes dados de alta la bilirrubina disminuyó después del 4° día mientras que en ninguno de los pacientes fallecidos se produjo este descenso ( $p=0.0022$ ).

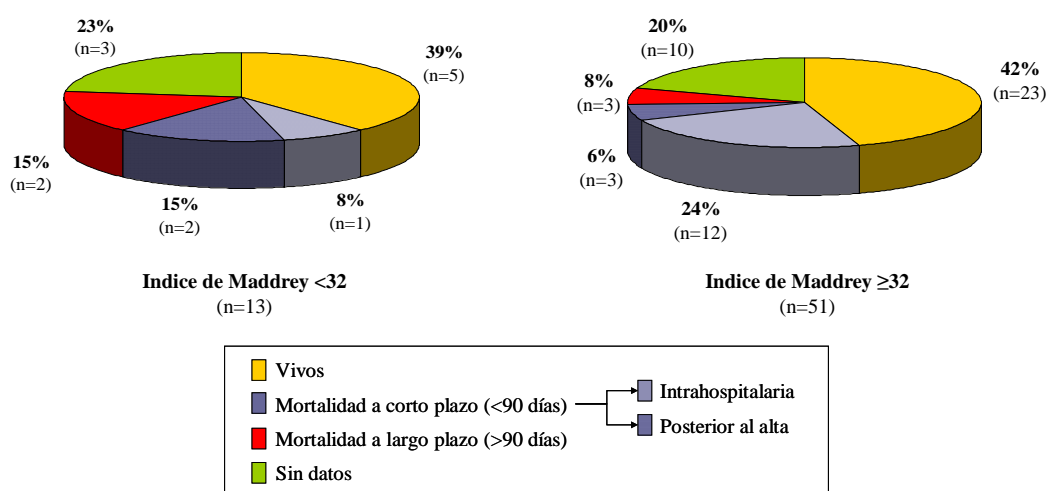
En 45/61 pacientes se realizó una VEDA. El 46% (17/37) de los pacientes vivos y el 87.5% (7/8) de los pacientes fallecidos tenían várices esofágicas grado II-III siendo esta diferencia significativa desde el punto de vista estadístico ( $p=0.033$ ).

Aunque no hubo diferencias en cuanto a la presencia de cirrosis y ascitis entre ambos grupos ( $p=0.20$  y  $p=0.20$ , respectivamente) los pacientes del grupo 2 presentaron mayor incidencia de encefalopatía hepática ( $p=0.049$ ).



## Seguimiento post-internación

Durante el período de seguimiento, 10 pacientes fallecieron mientras que 13 pacientes no pudieron ser localizados. En el grupo con hepatitis leve-moderada se registraron 2 pacientes fallecidos a corto plazo (dentro de los 90 días del diagnóstico de la HA) como consecuencia de un HCC multicéntrico y sangrado variceal, respectivamente, mientras que otros 2 pacientes fallecieron a largo plazo (después de los 90 días) debido a insuficiencia renal crónica e IH. El análisis del grupo con hepatitis severa evidenció 3 muertes a corto plazo por síndrome hepato-renal tipo II, IH y sepsis severa (asociada a celulitis) y otras 3 muertes a largo plazo por pancreatitis aguda severa y de causa desconocida en los otros 2 casos.



**Fig. 2.** Mortalidad durante el período de estudio según índice de Maddrey

## DISCUSIÓN

La HA constituye un importante problema de salud. A pesar de los diversos tratamientos que se han evaluado continúa siendo una hepatopatía con una elevada mortalidad. Se han realizado numerosos estudios intentando identificar los factores de riesgo asociados a mal pronóstico en estos pacientes.

Sin duda, la mortalidad está íntimamente relacionada con la severidad de la enfermedad al momento de la presentación. La mortalidad global a 30 días es aproximadamente 15%. Sin embargo, en los casos severos puede alcanzar el 50%.<sup>(1)</sup> En nuestro estudio, la mortalidad intrahospitalaria fue 21.3% (13/61 pacientes) y la mortalidad a corto plazo (90 días) fue 29.5% (18/61 pacientes). Si consideramos solamente aquellos pacientes con un cuadro severo, la mortalidad a corto plazo fue 29.4% (15/51). Estos datos son similares a lo demostrado en estudios controlados y randomizados previos.<sup>(2)</sup>

En nuestro país existen pocos trabajos que hayan estudiado esta entidad. En una publicación de la década del 80, la mortalidad de los cuadros severos fue 40% y la misma se correlacionó más a la severidad en la forma de presentación que a la coexistencia de cirrosis. Además, una tasa de protrombina <50%, encefalopatía

espontánea y síndrome hepato-renal fueron los principales factores asociados a mal pronóstico.<sup>(3)</sup>

En nuestro trabajo, la presencia de cirrosis no influyó en el pronóstico, aunque el diagnóstico de cirrosis se basó en datos clínico-humorales e imagenológicos. En estudios a largo plazo, la sobrevida de pacientes con HA sola ha sido de 58% pero descendiendo al 35% en aquellos pacientes con cirrosis.<sup>(4)</sup>

A pesar de la mayor prevalencia de HA y cirrosis etílica en hombres<sup>(5)</sup>, se sabe que las mujeres son más susceptibles al daño hepático por alcohol. Un grupo japonés demostró que las mujeres con HA a pesar de consumir menor cantidad de alcohol durante períodos más cortos presentaban cuadro clínico y daño histológico más severo que los hombres.<sup>(6)</sup> Esto fue confirmado en estudios posteriores.<sup>(7)</sup> Incluso se ha demostrado mediante un seguimiento planificado con biopsias hepáticas que las mujeres presentan mayor riesgo de evolución a cirrosis que los hombres.<sup>(8)</sup> En nuestro estudio, aunque no se registró en forma precisa el consumo exacto de alcohol ni el tiempo, la mortalidad fue similar entre ambos sexos.

Debido a que la HA constituye una enfermedad con un amplio rango de severidad es importante diferenciar aquellos pacientes que se beneficiarán de un tratamiento farmacológico específico de los pacientes en los que se podría optar por una conducta expectante. Se han propuesto numerosos marcadores bioquímicos e inflamatorios como predictores de mortalidad y pronóstico, pero los resultados han sido muy variables. El score pronóstico más utilizado actualmente es el índice de Maddrey o función discriminante (FD) el cual predice la mortalidad a 30 días. Sin embargo, algunos autores como *Kulkari y col.* cuestionan su utilidad ya que encontraron una elevada mortalidad (17%) en pacientes con  $FD < 32$  y creen que sería razonable adoptar alguna conducta más activa aún en este grupo.<sup>(9)</sup> De los 64 episodios de HA, 13 pacientes se presentaron con una  $FD < 32$  y la mortalidad a 90 días de este grupo fue 23% (3/13) lo cual revelaría que la evolución de la HA con  $FD$  baja no sería tan favorable. Sin embargo, debemos aclarar algunos puntos controvertidos de esta conclusión. Los pacientes con hepatitis leve-moderada que requirieron internación fueron pocos siendo las complicaciones asociadas y no la misma HA el motivo de su admisión. Debido a esto, la mortalidad podría estar sobreestimada no sólo por el escaso número de pacientes sino también por las comorbilidades que pudieron haber empeorado el pronóstico.

Hubiera sido interesante calcular el MELD (Model for End-stage Liver Disease) y el score de Glasgow, los nuevos modelos pronósticos en HA<sup>(10-12)</sup> y comparar los resultados con la  $FD$  evaluando la sensibilidad y especificidad de cada uno para predecir mortalidad en nuestra cohorte de pacientes.

En 1989, *Carithers y col.* publicaron el primer estudio utilizando metilprednisolona (32 mg/día durante 4 semanas con descenso gradual de la dosis durante otras 4 semanas) en pacientes con HA severa definidos por índice de Maddrey  $\geq 32$ . La sobrevida aumentó de 65% a 94%.<sup>(13)</sup>

En nuestro estudio, si bien 53 pacientes eran candidatos a tratamiento con esteroides por índice de Maddrey ( $n=51$ ) o encefalopatía ( $n=2$ )<sup>(14)</sup> sólo se utilizaron en 9 casos. En la mayoría de los pacientes, la presencia de infecciones o hemorragia digestiva contraindicó su uso. Incluso en 2 pacientes se suspendieron tempranamente por la aparición de complicaciones o la falta de respuesta. Similar a los hallazgos de nuestro estudio, *O'Keefe y col.*, en su casuística de 43 pacientes con HA, encontraron una mortalidad global de 26%, pocos pacientes tratados con corticoides (5/43) y un bajo número de biopsias hepáticas.<sup>(15)</sup> El grupo de Kulkarni también demostró que sólo el 32% de los pacientes habían sido tratados con corticoides.<sup>(9)</sup> El riesgo asociado al uso de esteroides aún es controvertido. Algunos estudios demostraron efectos beneficiosos a

largo plazo sin agregar morbilidad.<sup>(16)</sup> Sin embargo, en un trabajo más reciente los corticoides se asociaron a mayor incidencia de infecciones y mortalidad inmediata (30-90 días) post-tratamiento.<sup>(17)</sup>

La eficacia de los corticoides no ha sido evaluada adecuadamente en pacientes con HA severa y la presencia de otras comorbilidades como HDA, insuficiencia renal o infecciones activas ya que en la mayoría de los estudios estas patologías constituyen criterios de exclusión. Los pacientes con HDA o IR no presentarían mayor riesgo de desarrollar otras complicaciones debido al uso de corticoides sino que simplemente no se beneficiarían con los mismos. Esto se debería a la elevada mortalidad basal que ya tendrían por las condiciones comórbidas.<sup>(18)</sup>

En nuestro grupo de pacientes tratados con esteroides no pudimos demostrar que los mismos tuvieran un efecto beneficioso en la sobrevida si bien es muy difícil sacar conclusiones ya que el número de pacientes tratados fue muy pequeño.

Aunque el tratamiento con esteroides disminuye la mortalidad, todavía es elevada y se necesita tratar 5 pacientes con HA severa para evitar una muerte.<sup>(2)</sup>

Otro aspecto muy estudiado es la actitud frente a la falta de respuesta a un tratamiento instaurado. El grupo francés dirigido por Mathurin propone que la falta de modificación de la bilirrubinemia al 7º día es un factor predictivo de no-respuesta al tratamiento con corticoides<sup>(19)</sup>, mientras que *Morris y col.* observaron que aquellos pacientes que entre el 6º y 9º día de tratamiento con corticoides presentan un descenso de la bilirrubinemia de por lo menos el 25% presentan una mayor sobrevida.<sup>(20)</sup> En nuestro estudio, en el 54% de los pacientes dados de alta la bilirrubina entre el 4º y 10º día tuvo un descenso  $\geq 20\%$  mientras que en ninguno de los pacientes fallecidos se produjo este descenso.

Se ha demostrado que otros hallazgos de laboratorio (glóbulos blancos, glóbulos rojos, tiempo de protrombina) se asocian a menor sobrevida en pacientes con HA. Incluso la incidencia de infecciones, hemorragia digestiva y coagulación intravascular diseminada es mayor en los pacientes que fallecen.<sup>(7)</sup>

En este trabajo, los pacientes fallecidos presentaron niveles de transaminasas, bilirrubina e índice de Maddrey más elevados que los que sobrevivieron. Incluso, tuvieron mayor incidencia de IR y HDA.

En un estudio comparativo de 99 pacientes con HA vs. 96 pacientes con cirrosis sin HA, los pacientes del primer grupo tuvieron mayor incidencia de complicaciones sépticas (38% vs. 25%,  $p=0.04$ ), síndrome hepato-renal tipo 1 (30% vs. 9%,  $p=0.0003$ ) y mortalidad a corto plazo (28% vs. 7%,  $p=0.0001$ ). El 82% de los pacientes con HA tenía un índice  $\geq 32$  y fueron tratados con pentoxifilina. Sin embargo, el score de MELD  $\geq 20$  al momento del diagnóstico, y no el índice de Maddrey  $\geq 32$ , fue el predictor independiente de estas complicaciones y se asoció a una baja sobrevida en el análisis Kaplan-Meier.<sup>(21)</sup>

Es importante destacar algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, con todas las dificultades que implica dicho análisis. Sin embargo, con la intención de disminuir la pérdida de datos de las historias clínicas, previo a comenzar el estudio, se confeccionó una ficha para recolectar los datos en forma prospectiva. En segundo lugar, aproximadamente un 28% de los pacientes con un cuadro clínico y bioquímico compatible con una hepatitis alcohólica al analizar la histología hepática no presentan hallazgos de inflamación aguda.<sup>(1)</sup> Por lo tanto, hubiera sido importante la toma de biopsia hepática en todos los pacientes. Debido a que la mayoría de los pacientes tenía alteraciones en las pruebas de coagulación, plaquetopenia y/o ascitis lo cual contraindica la realización de una punción hepática por vía percutánea, de haber estado disponible se debería haber realizado una biopsia por vía transyugular para confirmar el diagnóstico de HA.

## **SÍNTESIS**

La HA presenta un espectro clínico muy amplio, desde formas asintomáticas hasta cuadros severos de injuria hepática. La hepatitis aguda icterica fue la forma de presentación más común y el 70% de los pacientes tenía evidencias clínico-humorales e imagenológicas de una hepatopatía crónica en estadio cirrótico. En la mayoría de los casos el diagnóstico se fundamentó en criterios clínico-humorales debido a la presencia de contraindicaciones para la realización de una biopsia hepática percutánea. Se asoció a una elevada morbilidad tanto al momento del diagnóstico como durante la evolución. Al ingreso, el 40% de los pacientes tenía una infección evidente o asintomática y el 26% tenía IR. Las complicaciones intrahospitalarias, como infecciones y HDA, también fueron muy frecuentes (12.5% y 12.5%, respectivamente). La presencia de encefalopatía hepática y los niveles estables de bilirrubina después del 4º día se asociaron a peor pronóstico. A pesar de cumplir con los criterios de la AGA (American Gastroenterology Association), sólo una minoría de los pacientes fueron tratados con corticoides no pudiendo demostrar beneficio en cuanto a la sobrevida. La mortalidad a 90 días fue elevada independientemente de la FD (30% en los pacientes con  $FD \geq 32$  y 23% en aquellos con  $FD < 32$ ). Los pacientes con edad avanzada, IR y niveles elevados de transaminasas y bilirrubinemia tuvieron una mayor mortalidad.

## **CONCLUSIONES**

La HA es una patología relativamente frecuente y se asocia a una elevada morbimortalidad. Al momento del diagnóstico o durante la internación, la mayoría de los pacientes presentan otras complicaciones (infección, IR, HDA) que ensombrecen el pronóstico. La edad avanzada, IR, encefalopatía hepática, una mayor severidad del cuadro definida a través del índice de Maddrey y niveles elevados de bilirrubinemia son los principales factores que se asocian a mal pronóstico. Incluso, los niveles de transaminasas también fueron superiores en los pacientes fallecidos.

## REFERENCIAS

1. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996;110:1847-1853
2. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-487
3. Jmelnitzky A. Alcoholic hepatitis: epidemiologic nature and severity of the clinical course in Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1987;17:287-297
4. Chedid A, Mendenhall CL, Gastside P, et al. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86:210-216
5. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med* 2008;168:649-656
6. Furube M, Sugimoto M, Asakura I, Mizukami H, Akita H, Hatori T, Abei T, Sasaki K. Sex difference in alcoholic liver disease: with special reference to the severity of alcoholic hepatitis. *Arukuru Kenkyuto Yakubutsu Ison* 1989;24:135-143
7. Horie Y, Ishii H, Hibi T. Severe alcoholic hepatitis in Japan: prognosis and therapy. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:251S-258S
8. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, et al. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42
9. Kulkarni K, Tran T, Medrano M, Yoffe B, Goodgame R. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:453-459
10. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002;2:2
11. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, et al. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700-706
12. Forrest EH, Evans CD, Stewart S, Phillips M, Oo YH, McAvoy NC, Fisher NC, Singhal S, Brind A, Haydon G, O'Grady J, Day CP, Hayes PC, Murray LS, Morris AJ. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-1179
13. Carithers RL Jr, Herlong HF, Dehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-690
14. McCullough AJ, O'Connor JF. Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2022-2036
15. O'Keefe C, McCormick PA. Severe acute alcoholic hepatitis: an audit of medical treatment. *Ir Med J* 2002;95:108-109
16. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisone. *Gastroenterology* 1996;110:1847-1853
17. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36-42
18. Maher J. Advances in liver disease: alcoholic hepatitis, non-cirrhotic portal fibrosis and complications of cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:448-455
19. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, Valla D, Poupon R, Chaput JC, Naveau S. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363-1369
20. Morris JM, Forrest EH. Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:759-762
21. Verma S, Ajudia K, Mendler M, Redeker A. Prevalence of septic events, type 1 hepatorenal syndrome and mortality in severe alcoholic hepatitis and utility of discriminant function and MELD score in predicting these adverse events. *Dig Dis Sci* 2006;51:1637-1643